



De las fosas a la farmacia: la química de las serpientes venenosas

From the pits to the pharmacy: the chemistry of venomous snakes

Por Fernando Lazcano-Pérez, Adrián Marcelo Franco-Vásquez y Roberto Arreguín Espinosa

Resumen: Las serpientes venenosas han inspirado temor en los seres humanos desde siempre, incluso se han usado como método de tortura o asesinato en algunas culturas. Aun cuando muchas de ellas representan un riesgo a la salud o a la vida misma, se ha logrado aprovechar su veneno para desarrollar antidotos y tratamientos contra muchos padecimientos. Este texto explica su funcionamiento y menciona los que ya se encuentran en el mercado.

Palabras clave: serpientes venenosas, toxinas, fármacos.

Abstract: Venomous snakes have always inspired fear in humans and have even been used as a method of torture or murder in some cultures. Even though many of them represent a risk to health or to life itself, their venom has been used to develop antidotes and treatments against many ailments. This text explains how they work and mentions those already on the market.

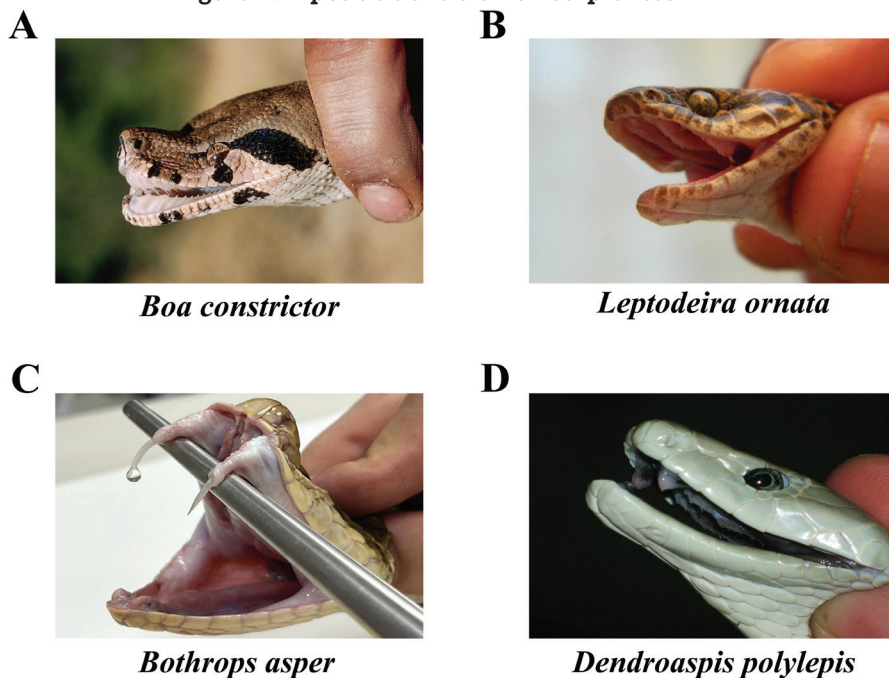
Keywords: venomous snakes, toxins, drugs.

El término *fosa de serpientes* es muy antiguo, en la Edad Media designaba un método de tortura que aprovechaba la ofidiofobia (miedo a las serpientes) padecida por una considerable cantidad de personas en el mundo. También era un método de ejecución, por ejemplo, existen referencias en donde se describe la muerte del famoso rey-guerrero vikingo Ragnar Lothbrok, quien fue arrojado a un pozo con serpientes venenosas después de ser capturado. Es a partir de esta época que surgen historias, cuentos y películas con este tema, como *Indiana Jones*. Las serpientes también han sido protagonistas en asesinatos y suicidios preme-

ditados, como el de la reina Cleopatra de Egipto, que, aunque nadie sabe con exactitud, murió al dejarse morder por una cobra egipcia (*Naja haje*), o el caso de Robert “Víbora de cascabel” James, condenado a la horca por asesinar a su esposa: intentó que una serpiente de cascabel la mordiera y después la ahogó en la tina de baño (Brenner, 2013).

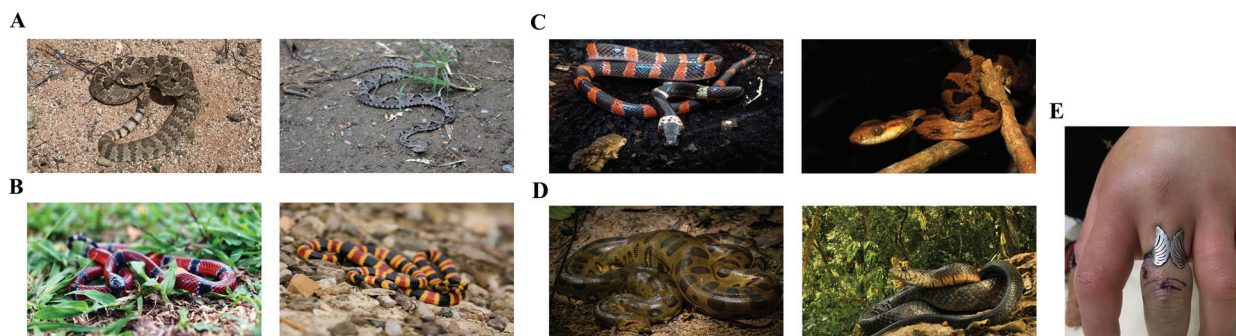
Las serpientes venenosas, que solo son 15% de las especies conocidas, se encuentran clasificadas en dos grupos taxonómicos principales: los elápidos y los vipéridos. Los elápidos tienen una dentición proteroglifá: dientes pequeños y fijos en la parte frontal de la mandíbula superior con

un canal para la salida del veneno. Los vipéridos tienen una dentición solenoglifá: dientes largos y retráctiles, y también un conducto conectado a una glándula venenosa (Figura 1). Existe un tercer grupo, los colúbridos, que incluye algunas especies venenosas con dentición opisthoglifá: los dientes se sitúan en la parte posterior de la mandíbula y también son acanalados; este es el grupo menos estudiado, porque no representa un peligro mortal para el ser humano, pues rara vez muerden y no causan fiebre, inflamación ni calambres. La dentición denominada aglifá se aplica a serpientes sin colmillos.

Figura 1. Tipos de dentición en serpientes

A. Aglifa (foto: Kristof Zyskowski y Yulia Bereshpolova), B. Opistoglifa (foto: Omar Arcón), C. Solenoglifa (foto: Vanessa Zarzosa), D. Proteroglifa (foto: Eric Centenero)

Existe una gran diferencia entre los síntomas que causa la mordedura de elápidos y los de vipéridos. Entre los primeros están las temidas cobras, mambas, búngaros, coralillos y las serpientes marinas, cuyo veneno se caracteriza por una alta concentración de sustancias con actividad neurotóxica (Figura 2), es decir, con afectación a las células nerviosas, de tal forma que producen parálisis, e incluso la muerte por paro respiratorio.

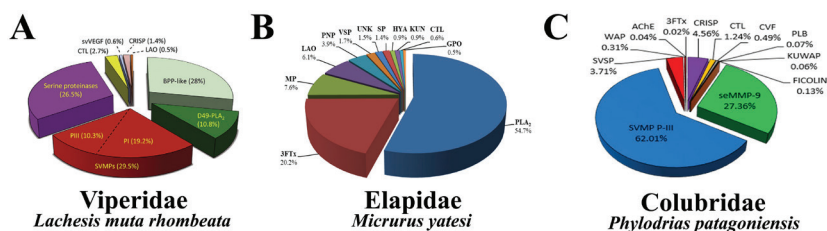
Figura 2. Tipos de serpientes venenosas

A. Vipéridos: izq. Cascabel mojave (*Crotalus scutulatus scutulatus*, foto: Eric Centenero), der. Nauyaca o cuatro narices (*Bothrops asper*, foto: Marcelo Franco); B. Elápidos: izq. Coral capuchina (*Micrurus dumerilli*, foto: Marcelo Franco), der. coralillo de Tehuacán (*Micrurus pachevogili*, foto: Daniel Koleška); C. Colúbridos: izq. Falsa coral (*Oxyrhopus petalarius*, foto: Kelly Johana Molina), der. Falsa mapana/nauyaca (*Leptodeira ornata*, foto: ProAves Colombia); D. Proceso de inflamación y necrosis por mordedura de *Crotalus polystictus* (foto: Dr. Jesús del Carmen Madrigal Anaya, cortesía de Guillermo Gil).



El veneno de los vipéridos, como las cascabel, nauyacas, las verrugosas de América Central y Sudamérica, así como la víbora de Gabón, contiene proteasas y fosfolipasas que destruyen el tejido de la víctima o presa y producen inflamaciones, hemorragias y necrosis, tan severas que pueden ocasionar la muerte. La composición química de cada grupo varía considerablemente, según el tipo de especie, la edad del organismo, la zona geográfica en la que habita, el sexo y el ambiente (Figura 3).

Figura 3. Composición del veneno de algunas serpientes



Fuente: Tomada y modificada de Pla *et al.*, 2012, Mena *et al.*, 2022 y Campos-Tioyama *et al.*, 2023.

LA QUÍMICA DEL VENENO

De forma general, el veneno de las serpientes contiene iones metálicos (Na^+ , K^+ , Ca_2^+ , Mg_2^+ , Mn_2^+ , Fe_2^+ , Co_2^+ , Ni_2^+ , Zn_2^+ , entre otros), ya sea en forma de sales o unidos a proteínas como cofactores enzimáticos, aminas, aminoácidos libres, lípidos, carbohidratos, péptidos y proteínas con función enzimática. Los componentes tienen varias funciones: algunos estabilizan a otros componentes; otros, como el Ca_2^+ y el Ni_2^+ , ayudan a que las enzimas tengan actividad catalítica; algunos péptidos causan parálisis y las enzimas destruyen tejido (Lazcano-Pérez y Franco-Vázquez, 2023). De algunos otros aún no se sabe. Como dijimos, las cantidades y tipos de componentes del veneno de las serpientes varía con la especie, región, edad, etc. Obsérvese que, en los elápidos, las toxinas de tres dedos (3FTx) son muy abundantes, mientras que en los vipéridos y colúbridos las proteasas (SVMP y SVSP) tienen mayor proporción.

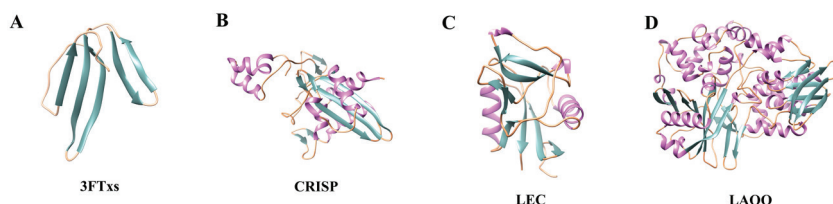
Los péptidos y las proteínas tóxicas son las más importantes y estudiadas. Estos compuestos comprenden a los péptidos neurotóxicos o neurotoxinas de tres dedos, péptidos natriuréticos, las serínproteasas de serpiente (SVSP), las metaloproteasas (SVMP), las fosfolipasas A2 enzimáticas (PLA2) y neurotóxicas, acetilcolinesterasas (ache), l-aminooxidasas (laoo), lectinas tipo C (LEC), desintegrinas (DIS), hialuronidasas (HYL), colagenasas, proteínas ricas en cisteína (CRISP) y más.

Las toxinas de tres dedos o 3FTxs (del inglés three finger toxins) se llaman así debido a que su estructura tridimensional asemeja tres dedos de una mano. Estas sustancias se encuentran en elápidos y colúbridos venenosos (Figura 4). Las primeras 3FTxs se aislaron de mambas, cobras y serpientes marinas. Los ejemplos más potentes y letales se encuentran precisamente en estos organismos; en algunos colúbridos venenosos representan hasta 90% del veneno. Su función es causar parálisis del músculo esquelético a través de la unión con los receptores nicotínicos postsinápticos de acetilcolina, que es uno de los neurotransmisores más importantes del sistema nervioso y muscular. Las neurotoxinas de las serpientes que bloquean su unión al receptor correspondiente, o al espacio sináptico, impiden la propagación de los impulsos nerviosos y causan parálisis muscular progresiva y muerte por paro respiratorio.

El efecto más visible de un accidente ofídico por vipéridos e el daño al tejido en el sitio de la mordedura. La acción conjunta de las hialuronidasas (enzimas que destruyen el ácido hialurónico), colagenasas (enzimas que destruyen el colágeno), proteasas y fosfolipasas con actividad enzimática, provoca inflamación, dolor, edema y necrosis (Figura 2). Las proteasas, fibrinasas y otros factores tóxicos producen coagulopatías que pueden resultar en hemorragias incontrolables. Además, varias de estas toxinas pueden formar trombos o bajar la presión sanguínea de forma dramática, y llevar a una muerte por infarto. Por

otro lado, el veneno de las serpientes de coral o coralillos de México causa nefrotoxicidad severa (daño a los riñones) y, al igual que las serpientes marinas, provoca rhabdomiolisis o sangre en la orina por daño muscular (Seifert et al., 2022).

Figura 4. Estructura tridimensional de algunas toxinas de serpientes



Pero no todas son malas noticias, debido a que el veneno tiene mecanismos de acción muy específicos sobre blancos celulares en los procesos de coagulación y presión sanguínea, algunas toxinas se han aislado y modificado químicamente para producir medicamentos que controlan ciertos padecimientos, varios de ellos en el mercado. El ejemplo más conocido es el del Captopril, usado para el control de la presión arterial, que fue desarrollado a partir de una toxina de *Bothrops jararaca*, un vipérido sudamericano muy peligroso cuya mordedura se distingue por la severa baja de presión que causa. Otros ejemplos son el batroxobin (Defibrase), utilizado en intervención postoperatoria y en el tratamiento de infartos cerebrales, el tirofiban (Aggrastat) utilizado como anticoagulante, el epifibatide (Integrillin), una desintegrina aislada de una serpiente de cascabel, muy útil en la prevención del infarto precoz. Varias más se encuentran en fase clínica de estudio, la mayoría de ellas para el tratamiento de problemas cardiovasculares (Franco-Vásquez et al., 2023).

No sabemos qué tipos de serpientes venenosas había en las fosas de tortura de la Edad Media, pero, seguramente, muchas de ellas eran importadas de Asia y África. Lo que sí sabemos es que las serpientes venenosas son una fuente muy valiosa de sustancias con potencial terapéutico, por lo cual su estudio y conservación son fundamentales en la búsqueda de nuevos fármacos. 



José Fernando Lazcano-Pérez es egresado de la Facultad de Química de la UAEMéx. Realizó el Doctorado en Ciencias en la UNAM y trabaja en el Laboratorio de Biomacromoléculas 2 del Instituto de Química de esta última universidad. Es especialista en toxinas de origen animal. Autor de 18 artículos en revistas internacionales indizadas, dos capítulos de libros y artículos de divulgación científica. Perteneció al Sistema Nacional de Investigadores.



Adrián Marcelo Franco-Vásquez es licenciado en Biología y Química por la Universidad de Caldas, Colombia, y maestro en Ciencias por la UNAM. Su interés se centra en toxinas de serpientes y antivenenos. Coautor de artículos en revistas nacionales e internacionales. Actualmente realiza el Doctorado en Ciencias en el Posgrado en Ciencias Bioquímicas de la UNAM.



Roberto Arreguín Espinosa cursó la Licenciatura en Biología en la UNAM y obtuvo su Doctorado en Bioquímica en la misma institución. Fue becario del Organismo Internacional de Energía Atómica y el gobierno de Alemania para realizar su estancia de investigación en la Universidad Goethe. Sus líneas de investigación principales son la bioquímica marina y las toxinas de origen animal. Tiene más de 130 artículos publicados y actualmente es investigador titular C en el Instituto de Química de la UNAM. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel III.

Referencias

- Brenner, Annita S. (2013). "Around Town: The tale of 'Rattlesnake' James", en *Valley Sun* <<https://www.latimes.com/socal/la-canada-valley-sun/opinion/tn-vsl-0606-around-town-the-tale-of-rattlesnake-james-story.html>>.
- Franco-Vásquez, Adrián Marcelo, Roberto Arreguín Espinosa y Fernando Lazcano Pérez, (2023). "Animales venenosos: una propuesta terapéutica", en *Revista de divulgación científica IBIO*, núm. 5, pp. 1-6. <<https://revistaibio.com/ojs33/index.php/main/article/view/124>>.
- Lazcano Pérez, José Fernando y Franco Vásquez, Adrián Marcelo (2023) "Serpientes de cascabel, recurso químico invaluable", en *Universitaria*, vol. 7, núm. 46, pp. 44-47, <<https://revistauniversitaria.uaemex.mx/article/view/21962>>.
- Seifert, Steven A., James O. Armitage y Elda E. Sanchez, (2022). "Snake envenomation", en *New England Journal of Medicine*, vol. 386, núm.1, pp. 68-78.
- Tioyama, Emily Campos et al. (2023). "The venom composition of the snake tribe Philodryadini: 'Omic' techniques reveal intergeneric variability among South American racers", en *Toxins*, vol. 15, núm. 7, pp. 415.

